

Παθοφυσιολογία της Διαβητικής Δυσλιπιδαιμίας

Βασίλης Άθυρος, MD, FESC, FASA, FACS

**Ιατρεία Αθηροσκλήρωσης και
Μεταβολικού Συνδρόμου,
Β' Προπαιδευτική Παθολογική Κλινική Α.Π.Θ.,
Ιπποκράτειο Νοσοκομείο, Θεσσαλονίκη.**



Συσχέτιση αθηροσκλήρωσης και αντίστασης στην ινσουλίνη

Αντίσταση στην ινσουλίνη

Υπέρταση
Παχυσαρκία
Υπερινσουλιναιμία
Διαβήτης
Υπερτριγλυκεριδαιμία
Μικρά-πυκνά LDL
Χαμηλή HDL-Χ
Υπερπηκτικότητα

Αθηροσκλήρωση

Αντίσταση στην ινσουλίνη

Κλινικά στοιχεία

- **Κοιλιακή παχυσαρκία**
- **↑ TP + ↓ HDL-X**
- **Δυσανεξία στη γλυκόζη**
- **Υπέρταση**
- **Αθηροσκλήρωση**

Δυσλιπιδαιμία στο Σύνδρομο Αντίστασης στην Ινσουλίνη και το Σ. Διαβήτη

- **Αυξημένα TP**
- **Ελαττωμένη HDL-X**
- **Μικρά πυκνά LDL σωματίδια**

Dyslipidemias in Adults with Diabetes

Framingham Heart Study

	MEN		WOMEN	
	Normal	DM	Normal	DM
Increased cholesterol	14%	13%	21%	24%
Increased LDL	11%	9%	16%	15%
Decreased HDL	12%	21%	10%	25%
Increased triglycerides	9%	19%	8%	17%

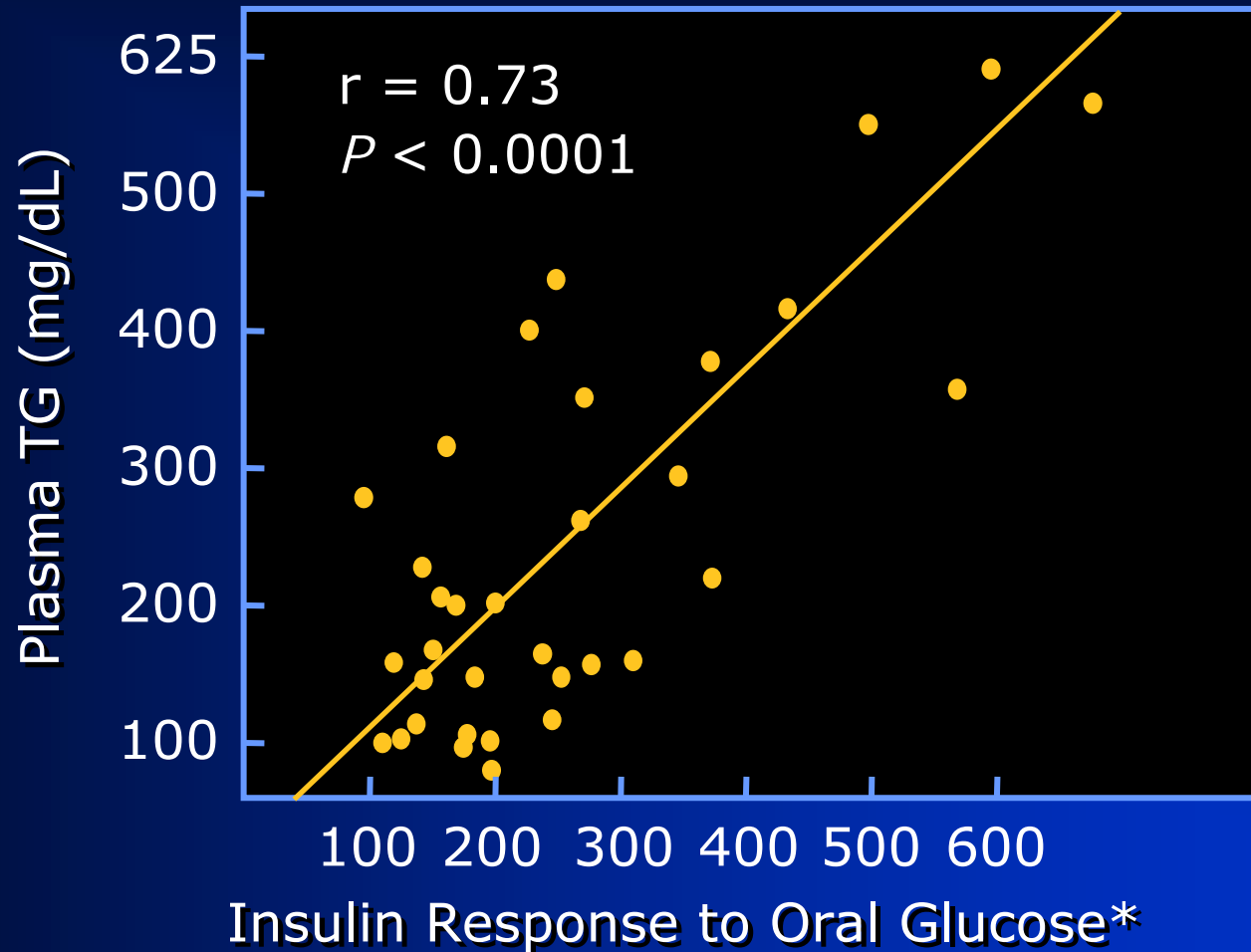
Mean Plasma Lipids at Diagnosis of Type 2 Diabetes - UKPDS

	MEN		WOMEN	
	Type 2	Control	Type 2	Control
Number of Pts	2139	52	1574	143
TC (mg/dl)	213	205	224	217
LDL-C (mg/dl)	139	132	151*	135
HDL-C (mg/dl)	39**	43	43*	55
TG (mg/dl)	159*	103	159*	95

* P<0.001, ** P<0.02 comparing type 2 vs. control

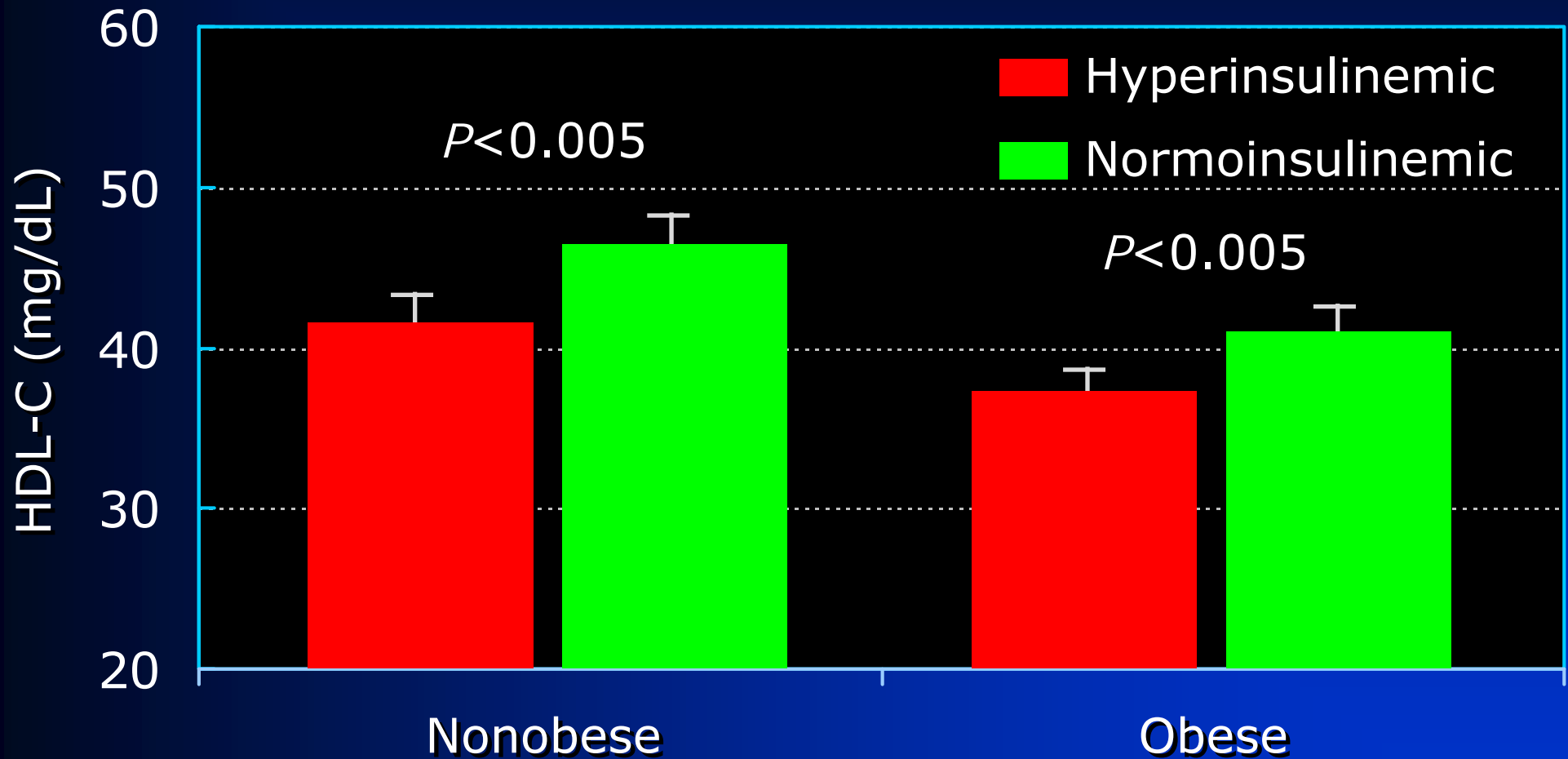
UKPDS Group. *Diabetes Care* 1997;20:1683-1687.

Relation Between Insulin Resistance and Hypertriglyceridemia



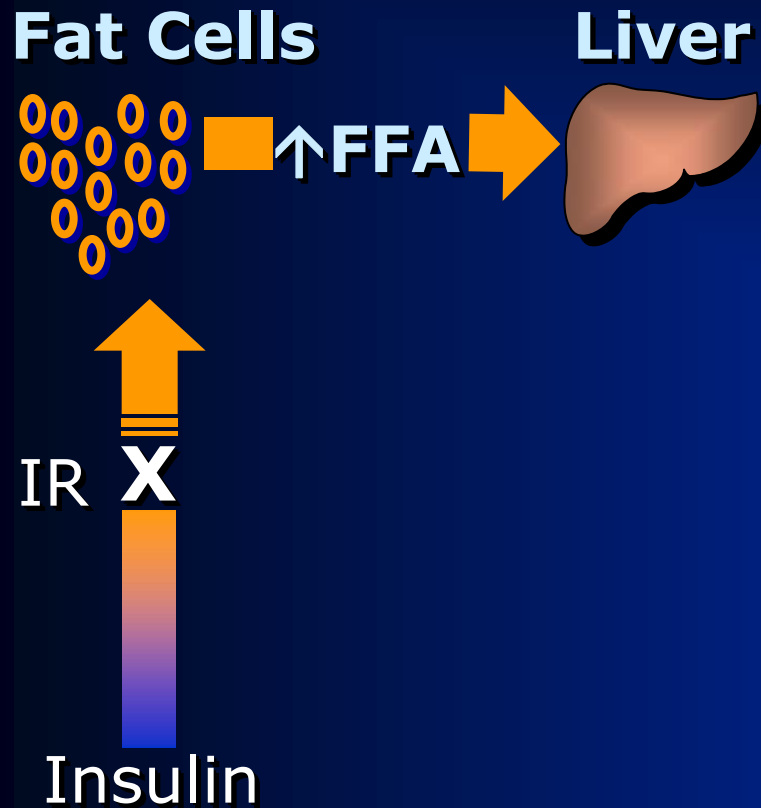
* Total area under 3-hour response curve (mean of 2 tests).

Association Between Hyperinsulinemia and Low HDL-C

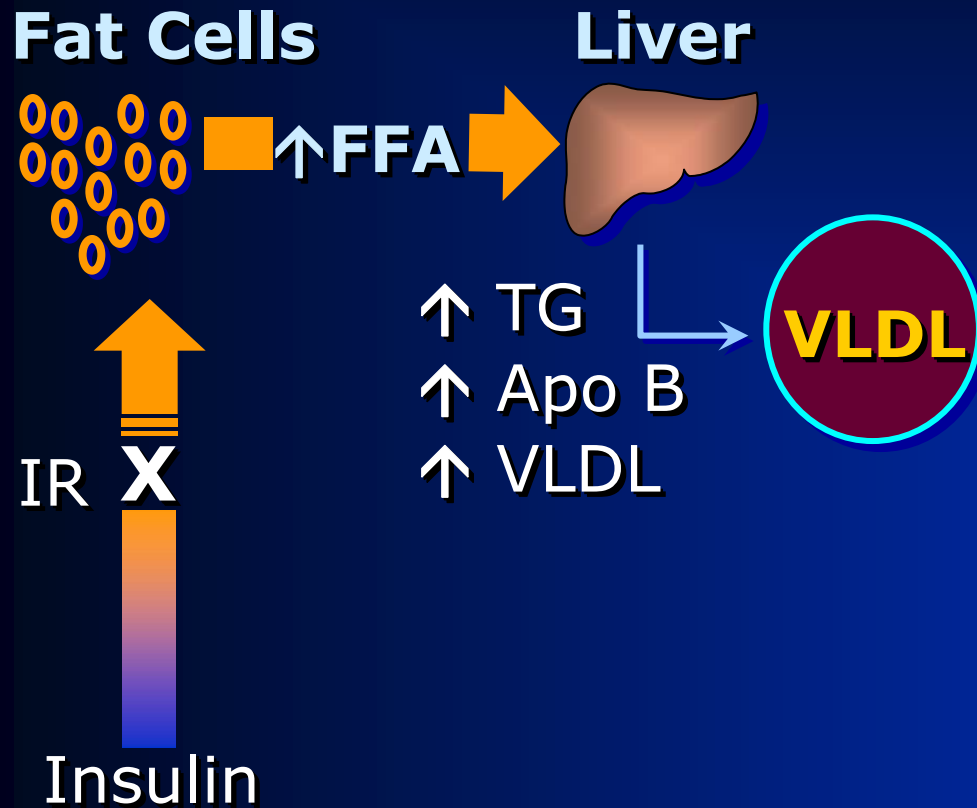


Reaven GM. In: LeRoith D et al., eds. *Diabetes Mellitus*. Philadelphia: Lippincott-Raven, 1996:509-519.

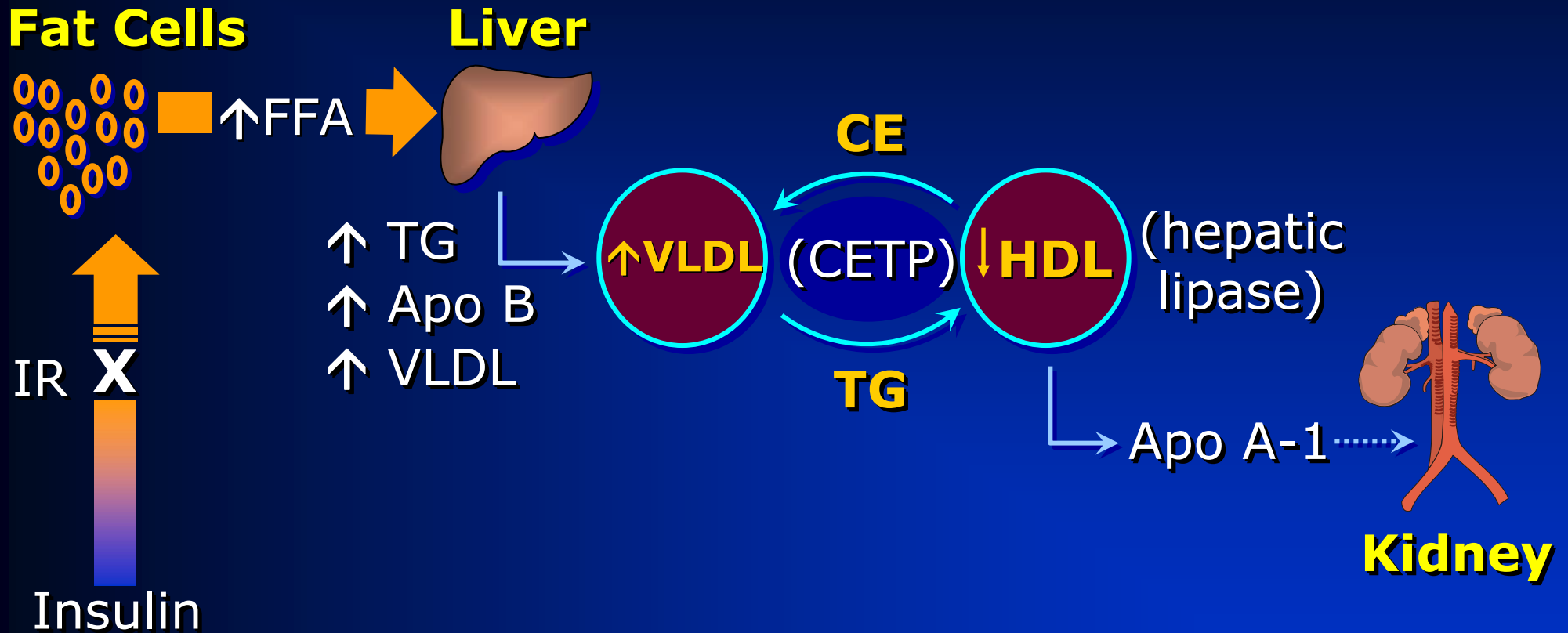
Mechanisms Relating Insulin Resistance and Dyslipidemia



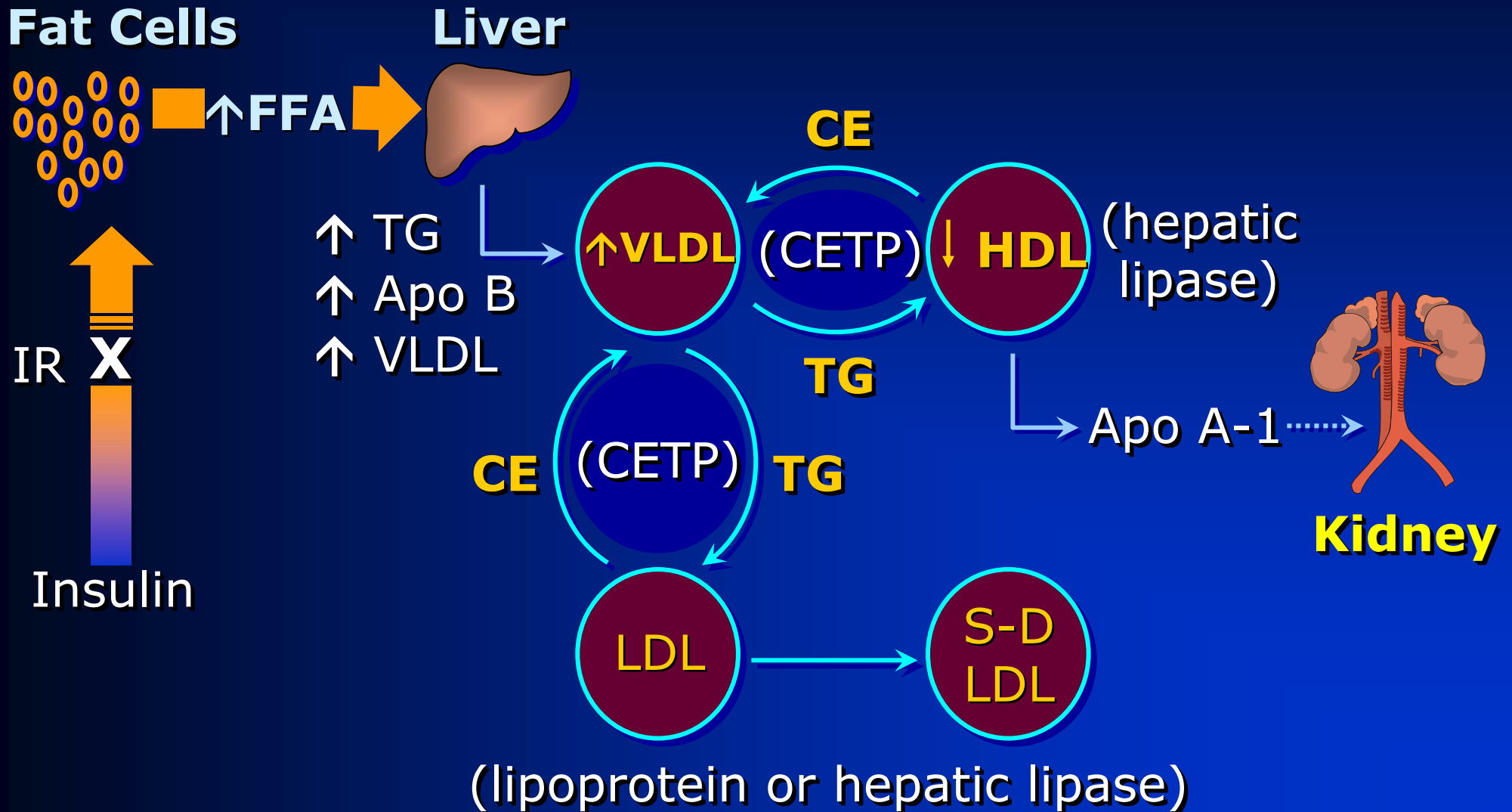
Mechanisms Relating Insulin Resistance and Dyslipidemia



Mechanisms Relating Insulin Resistance and Dyslipidemia



Mechanisms Relating Insulin Resistance and Dyslipidemia



Δυσλιπιδαιμία στο Διαβήτη

Αυξημένα

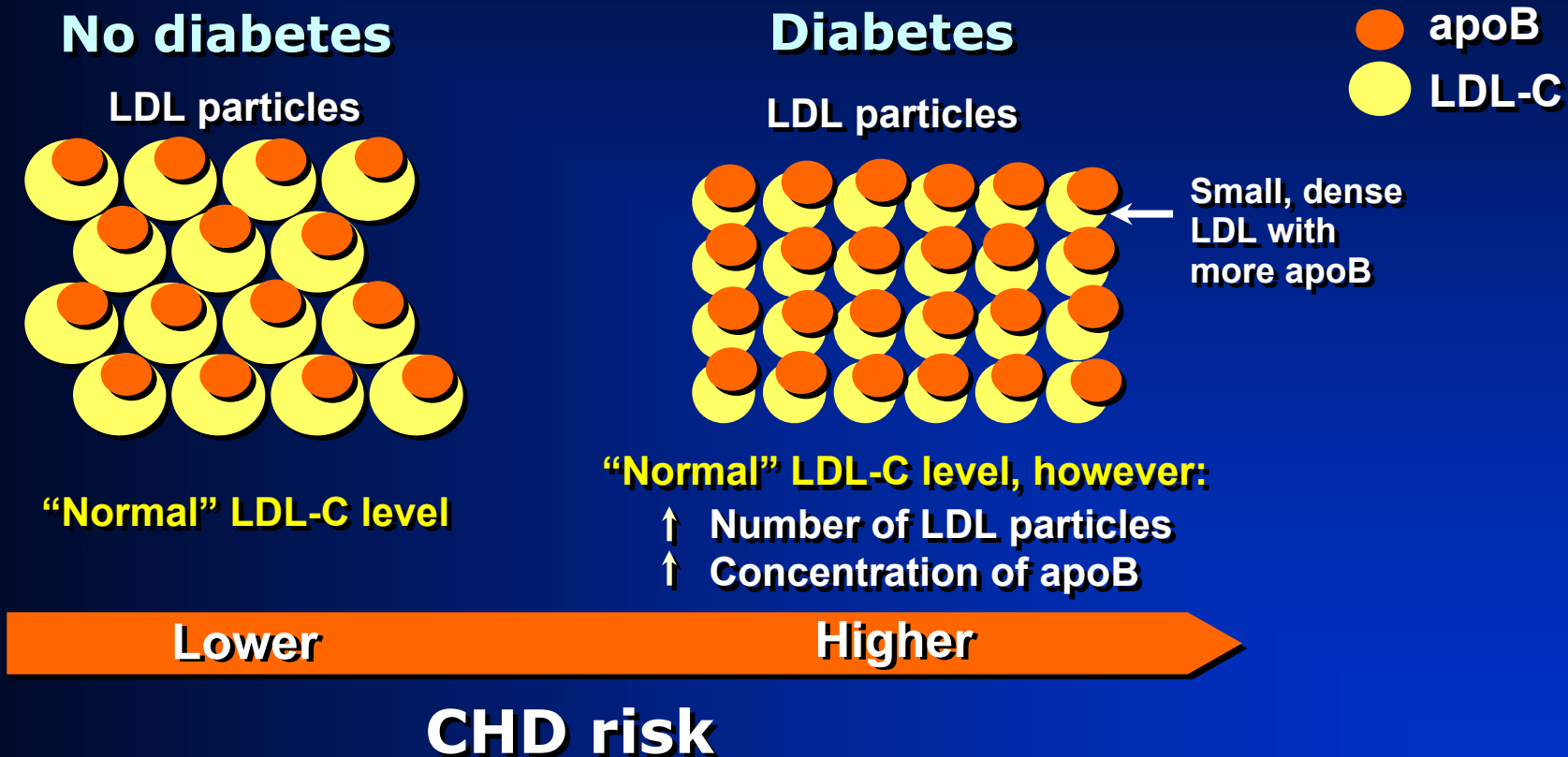
- Τριγλυκερίδια
- VLDL
- LDL και μ-η LDL
- Απο Β

Ελαττωμένα

- HDL
- Απο Α-Ι



"Normal" LDL-C Levels in People with Diabetes Can Be Misleading... Small, Dense LDL-C Particles Are More Atherogenic



Austin MA, Edwards KL *Curr Opin Lipidol* 1996;7:167-171; Austin MA et al *JAMA* 1988;260:1917-1921; Sniderman AD et al *Diabetes Care* 2002;25:579-582.

Μικρά πυκνά LDL και ΣΝ: **Πιθανοί αθηρογενετικοί μηχανισμοί**

- **Αυξημένη οξειδωση**
- **Αυξημένη διαπερατότητα ενδοθηλίου**
- **Μετουσίωση απο Β**
- **Ελαττωμένη συνάφεια με τον LDL υποδοχέα**
- **Συσχέτιση με αντίσταση στην ινσουλίνη**
- **Συσχέτιση με υψηλά TP και χαμηλή HDL**

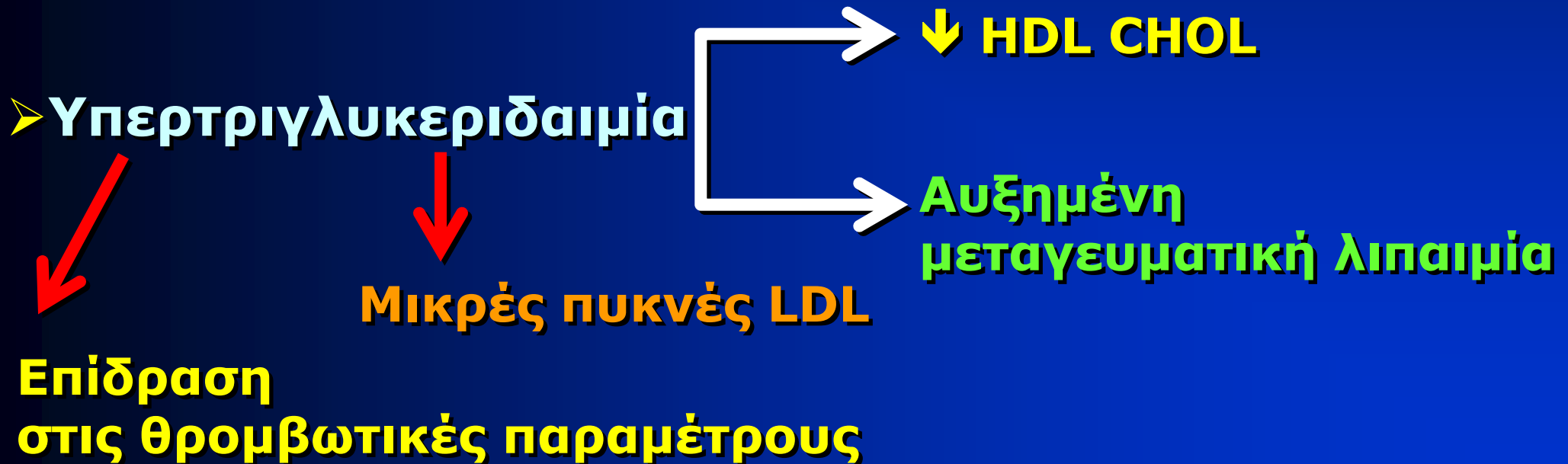
Χαρακτηριστικά φαινότυπου Β των LDL σωματιδίων

- Συσχετίζεται με :
 - Αυξημένα TP, VLDL, IDL και χαμηλή HDL₂
 - **Τριπλάσιο κίνδυνο ΣΝ για τα ίδια επίπεδα LDL-X**
- Συχνότητα 25%–30% του πληθυσμού
- Κληρονομείται με επικρατούντα χαρακτήρα
- Ελαττωμένη έκφραση σε άνδρες ≤ 20 ετών και προεμμηνοπαυσιακές γυναίκες



ΥΠΕΡΤΡΙΓΛΥΚΕΡΙΔΑΙΜΙΑ & ΚΑΡΔΙΑΓΓΕΙΑΚΗ ΝΟΣΟΣ

- Άμεση επίδραση των πλούσιων σε ΤΡ λιποπρωτεϊνών στη διαδικασία της αθηρωμάτωσης



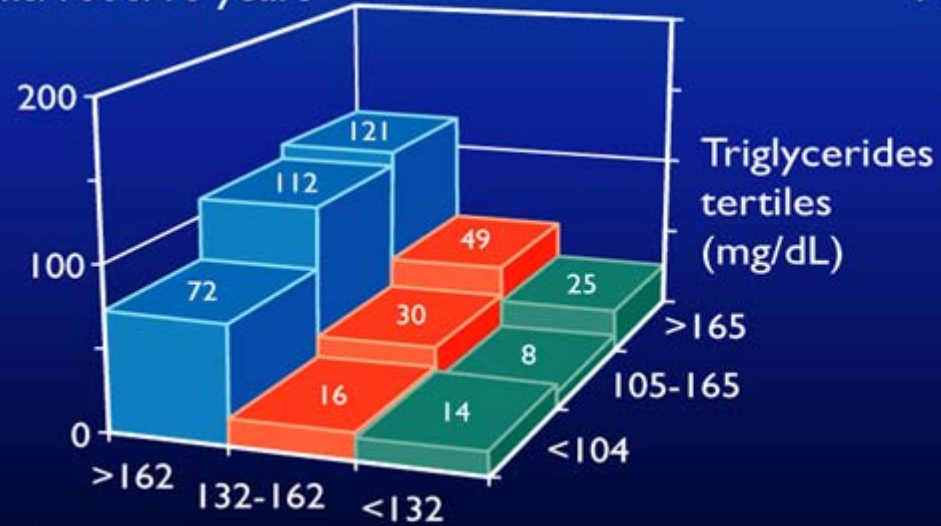
Υπερτριγλυκεριδαιμία και κίνδυνος στεφανιαίας νόσου στο ΣΔ: Σχετιζόμενες διαταραχές

- **Δημιουργία μικρών-πυκνών LDL σωματιδίων**
- **Ελάττωση της HDL-X**
- **Συσσώρευση υπολειμμάτων χυλομικρών**
- **Συσσώρευση υπολειμμάτων VLDL**
- **Υπερπηκτικότητα**
 - **↑ PAI-1**
 - **↑ παράγοντα VIIc**
 - **↑ Μετατροπή προθρομβίνης σε θρομβίνη**

PROCAM Study: MI-Incidence according to LDL-C, HDL-C and triglycerides

HDL-cholesterol \geq median (45mg/dL)

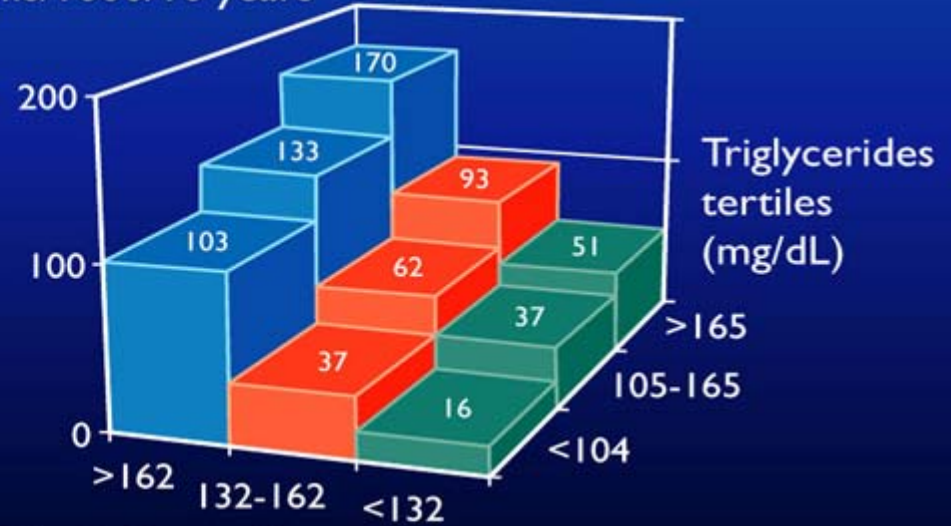
MIs/1000/10 years



LDL-cholesterol tertiles (mg/dL)

HDL-cholesterol < median (45mg/dL)

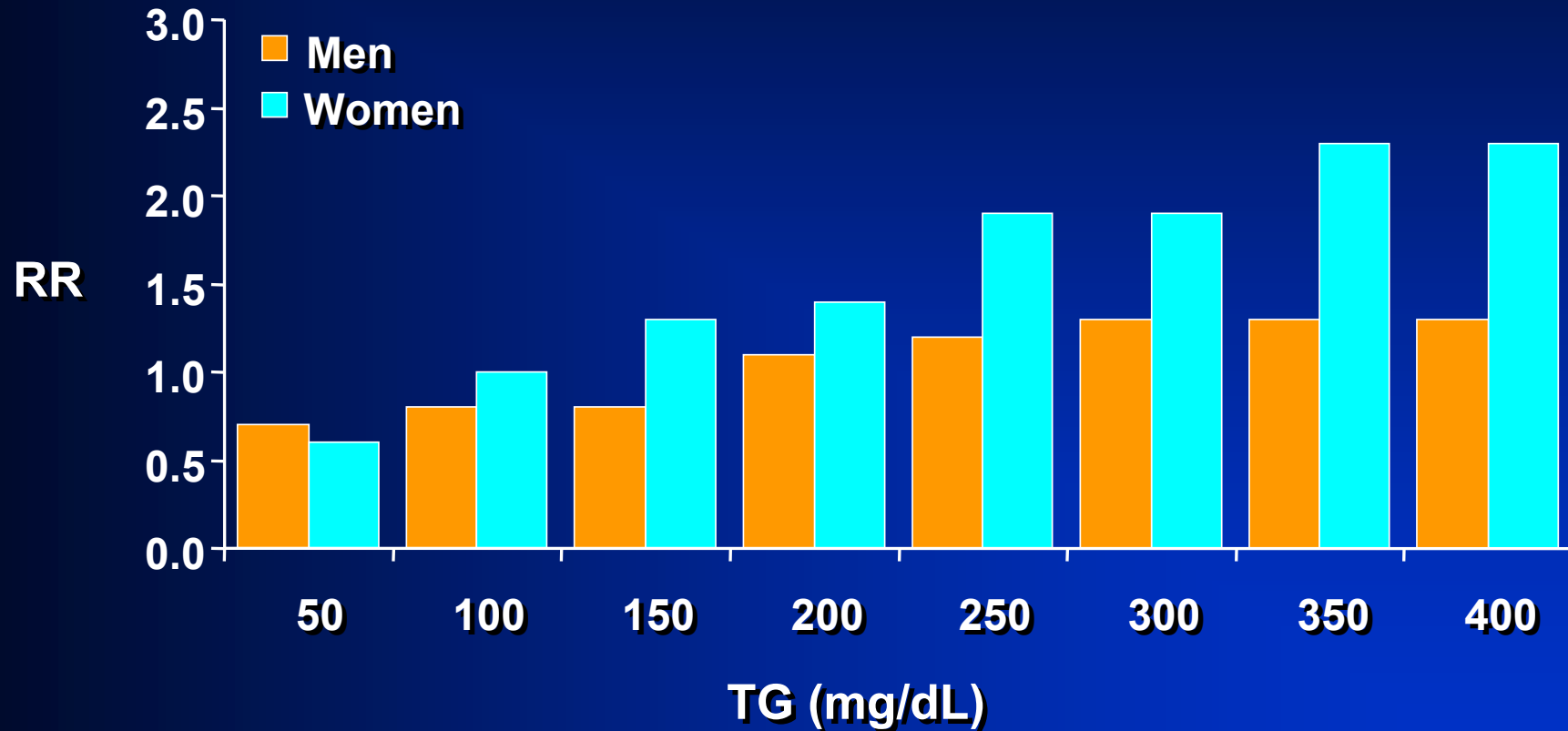
MIs/1000/10 years



LDL-cholesterol tertiles (mg/dL)

325 events, 4818 men aged 35 to 65 years

Impact of TG Levels on Relative Risk of CHD: Framingham Heart Study



Putative Mechanism for Increased Atherosclerosis in Type 2 Diabetes

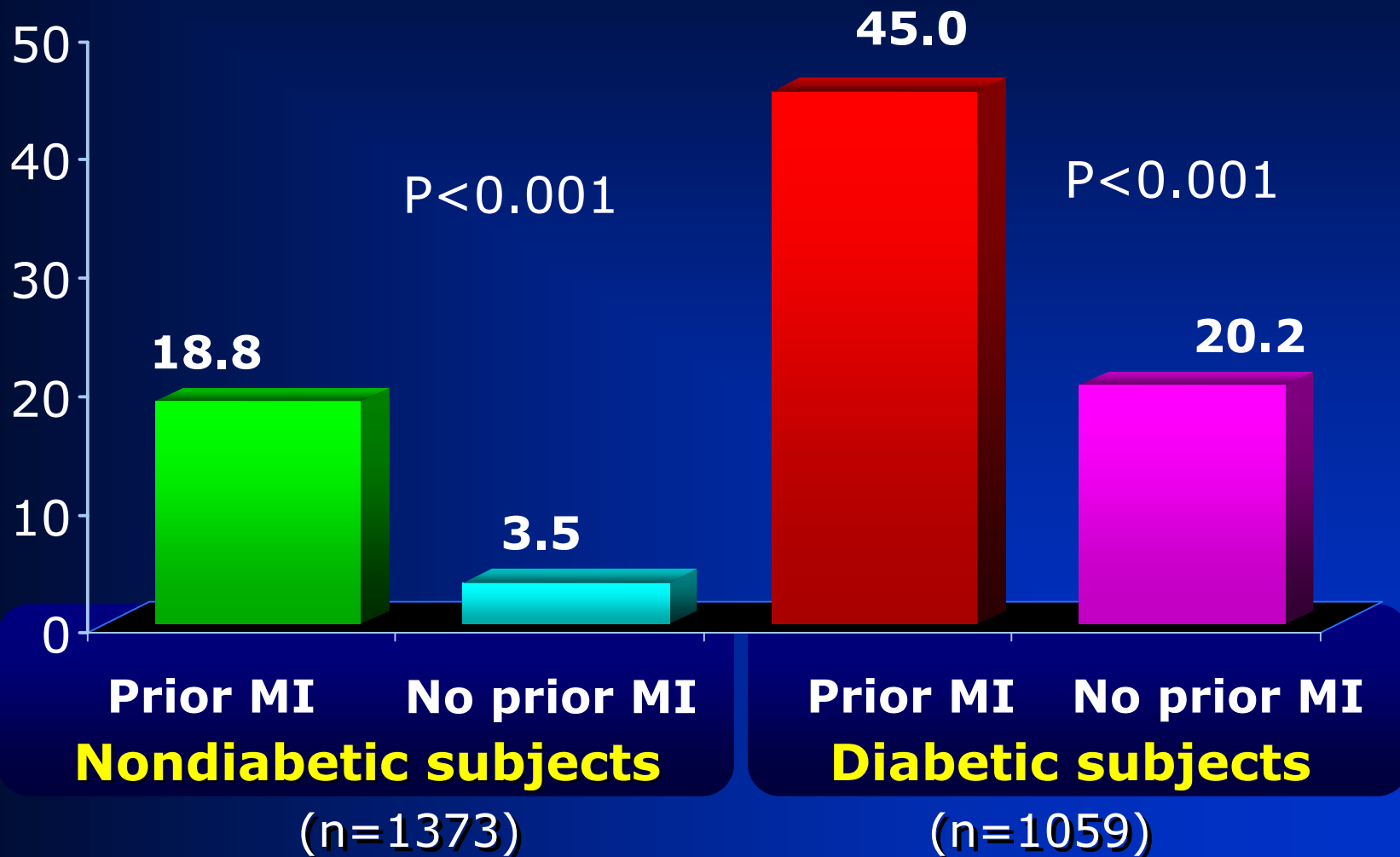
- **Dyslipidemia**
- **Hypertension**
- **Hyperinsulinemia/insulin resistance**
- **Hemostatic abnormalities**
- **Hyperglycemia**
- **AGE proteins**
- **Oxidative stress**

AGE = advanced glycation end products

Adapted from Bierman EL. *Arterioscler Thromb.* 1992;12:647-656.

Incidence of MI during a 7-Year Follow-up in a Finnish Population

Fatal or Non-fatal MI (%)





UK Prospective Diabetes Study: Προτεραιότητες για την ελάττωση του Κ/Α κινδύνου (μακροαγγειοπάθεια)

- 1 . ↓↓ **LDL** χοληστερόλης
- 2 . ↓↓ **Αρτηριακής Πίεσης**
- 3 . ⇔ **Καπνίσματος**
- 4 . ↑↑ **HDL** χοληστερόλης
- 5 . ↓↓ **HbA_{1c}**

Διαταραχή ισοζυγίου πήξης-ινωδόλυσης σε ασθενείς με Σ. Διαβήτη

■ Προδιάθεση για θρόμβωση

- Υπερσυγκολλητικότητα αιμοπεταλίων
- Αυξημένοι προ-θρομβογόνοι παράγοντες
- Ελάττωση συγκέντρωσης και δραστικότητας αντι-θρομβογόνων παραγόντων

■ Προδιάθεση για πλημμελή ινωδόλυση

- Ελαττωμένη δραστικότητα t-PA
- Αυξημένο PAI-1
- Ελάττωση α_2 -αντιπ्लाσμίνης



Lipid Guidelines for Patients with Diabetes

American Diabetes Association Guidelines

Patients with diabetes need lipid-lowering therapy because effective management of blood glucose only modestly improves plasma levels of LDL-C or HDL-C.

Adults with diabetes	LDL goal	Dietary therapy initiation level	Drug treatment initiation level
Without CHD	<100 mg/dl	≥100 mg/dl	≥130 mg/dl
With CHD	<100 mg/dl	≥100 mg/dl	≥100 mg/dl

“...people with type 2 diabetes typically have a preponderance of smaller, denser, LDL particles, which possibly increases atherogenicity....”



NCEP ATP III: 2004 Updated LDL-C Goals, Treatment Cutpoints

Risk Category	LDL-C Goal	Initiate TLC	Consider Drug Therapy
Lower risk: 0–1 risk factor	<160 mg/dL	≥160 mg/dL	≥190 mg/dL
Moderate risk: ≥2 risk factors (10-year risk <10%)	<130 mg/dL	≥130 mg/dL	≥160 mg/dL
Moderately high risk: ≥2 risk factors (10-year risk 10%–20%)	<130 mg/dL optional: <100 mg/dL	≥130 mg/dL	≥130 mg/dL (100–129 mg/dL: consider drug options)
High risk: CHD or CHD risk equivalents* (10-year risk >20%)	<100 mg/dL optional: <70 mg/dL	≥100 mg/dL	≥100 mg/dL (<100 mg/dL: consider drug options)

Φάρμακα για την αντιμετώπιση της δυσλιπιδαιμίας του διαβήτη

Επίδραση σε λιπίδια

	LDL-X	HDL-X	TP
Πρώτης Γραμμής Φάρμακα			
■ Στατίνες	↓ ↓	↔ ↑	↔ ↓
■ Φιμπράτες	↓ ↔ ↑	↑	↓ ↓
■ Νικοτινικό	↓	↑ ↑	↓ ↓

In diabetic patients, nicotinic acid should be restricted to $\leq 2\text{g/day}$. Short-acting nicotinic acid is preferred.

Προτεραιότητες στην αντιμετώπιση της διαβητικής δυσλιπιδαιμίας

■ Ελάττωση LDL-Χ

- Πρώτη επιλογή: Στατίνες
- Δεύτερη επιλογή : Φαινοφιμπράτη

■ Αύξηση HDL-Χ

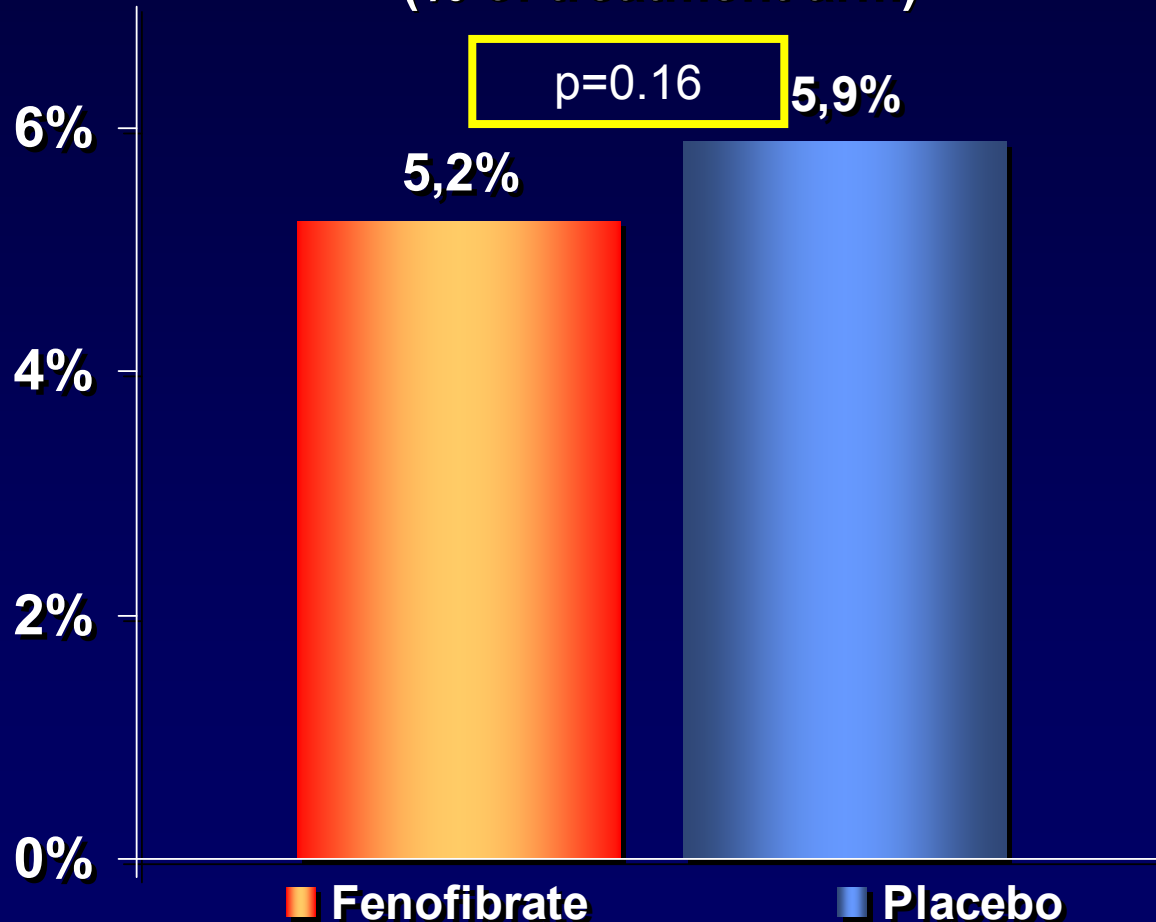
- ΑΤΖ
- Έλεγχος γλυκαιμίας
- Νικοτινικό ή φιβράτες

■ Ελάττωση ΤΡ

- Έλεγχος γλυκαιμίας πρώτη προτεραιότητα
- Φιβράτες - Νικοτινικό
- Στατίνες σε υψηλές δόσεις

FIELD: Primary Endpoint

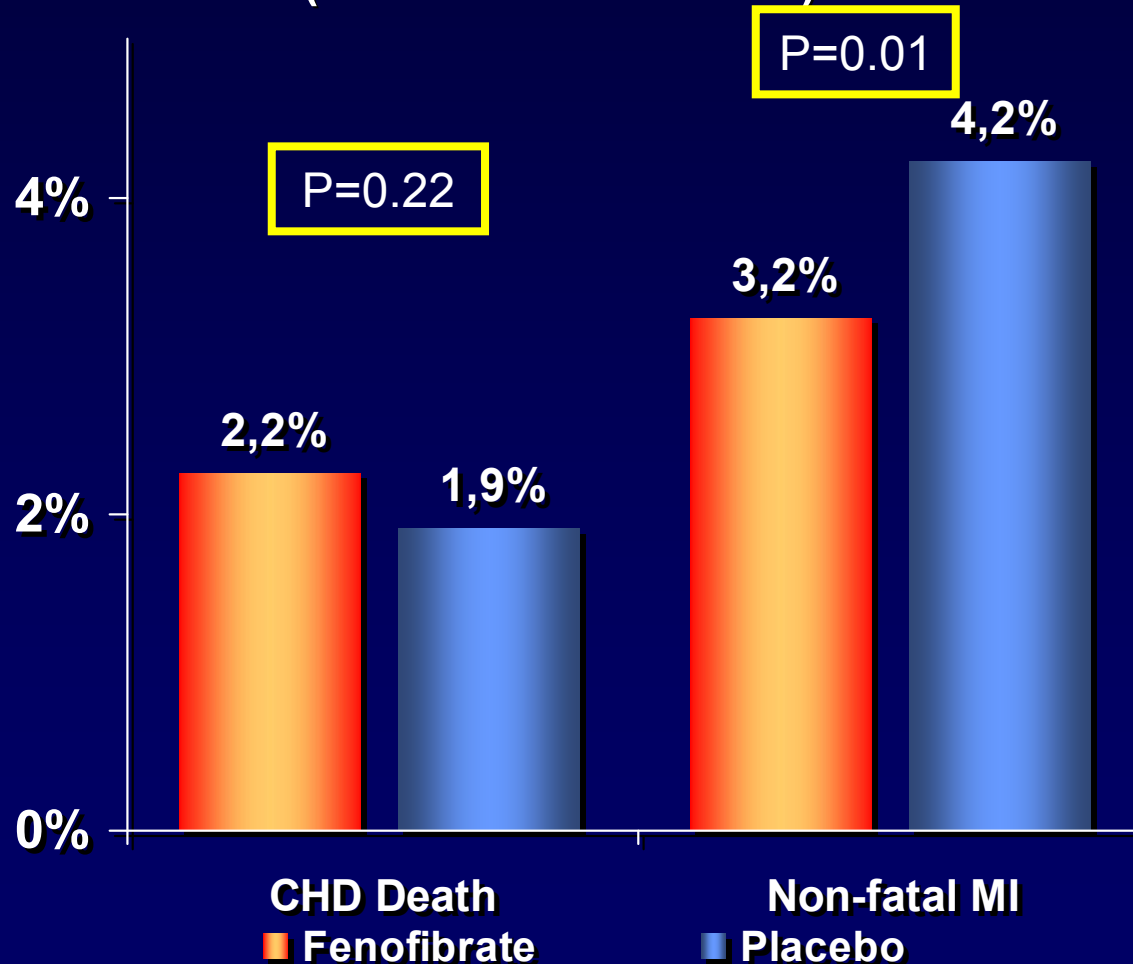
Composite CHD death or nonfatal MI at 5 Years
(% of treatment arm)



- The primary composite endpoint of CHD death or non-fatal MI was not significantly lower in the fenofibrate group compared to the placebo group.

FIELD: Primary Endpoint

CHD death or nonfatal MI at 5 year follow-up
(% of treatment arm)



- CHD death was not significantly different between treatment groups
- Nonfatal MI was significantly lower in the fenofibrate group compared with the placebo group.

FIELD Eye substudy: Summary

Sub-study findings:

- -79% first laser therapy $p=0.0004$
- -79% 2-step progression,
(existing retinopathy) $p=0.004$
- -64% macular oedema $p=0.09$
- -34% combined end-point
(laser, macular oedema,
2-step progression) $p=0.022$

Collaborative Atorvastatin Diabetes Study (CARDS): Study Design

Patient population

- Men and women aged 40-75 years
- Type 2 diabetes (defined by 1985 WHO criteria)
- At least 1 additional risk factor for CVD
- No history of prior CVD

2838 patients

Atorvastatin 10 mg
(n=1428)

Placebo
(n=1410)

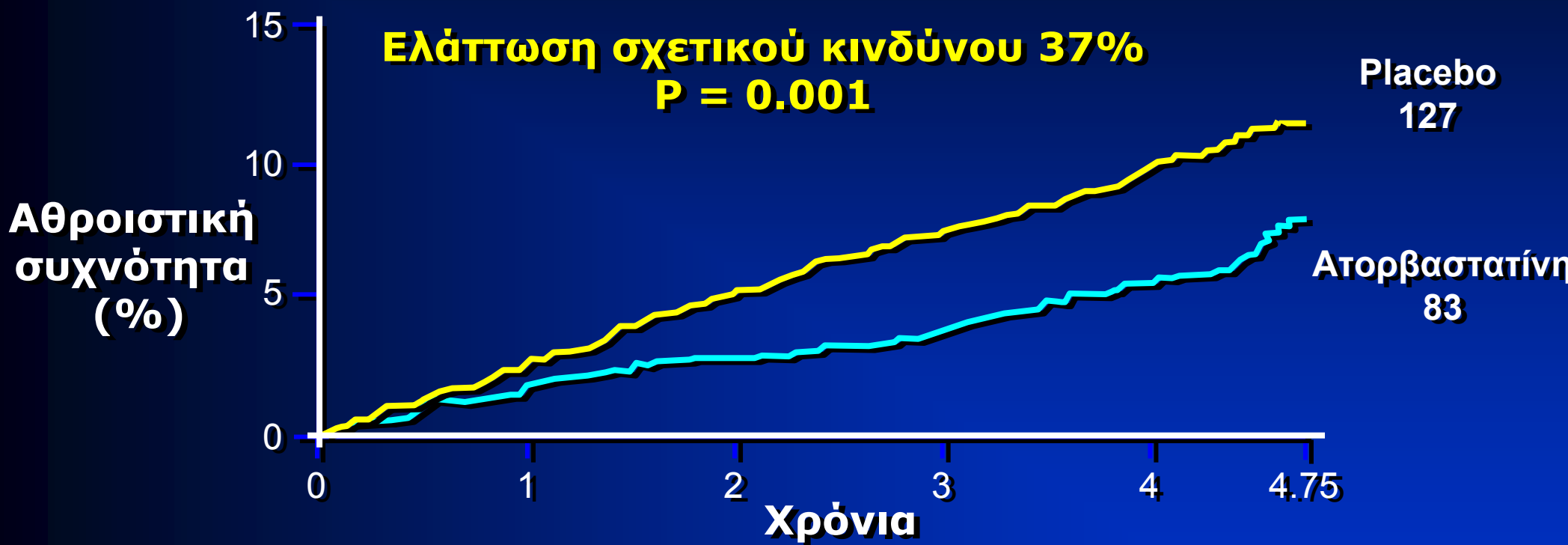
5 years

- Trial stopped at 3.9 years, 2 years earlier than expected

Primary efficacy end point

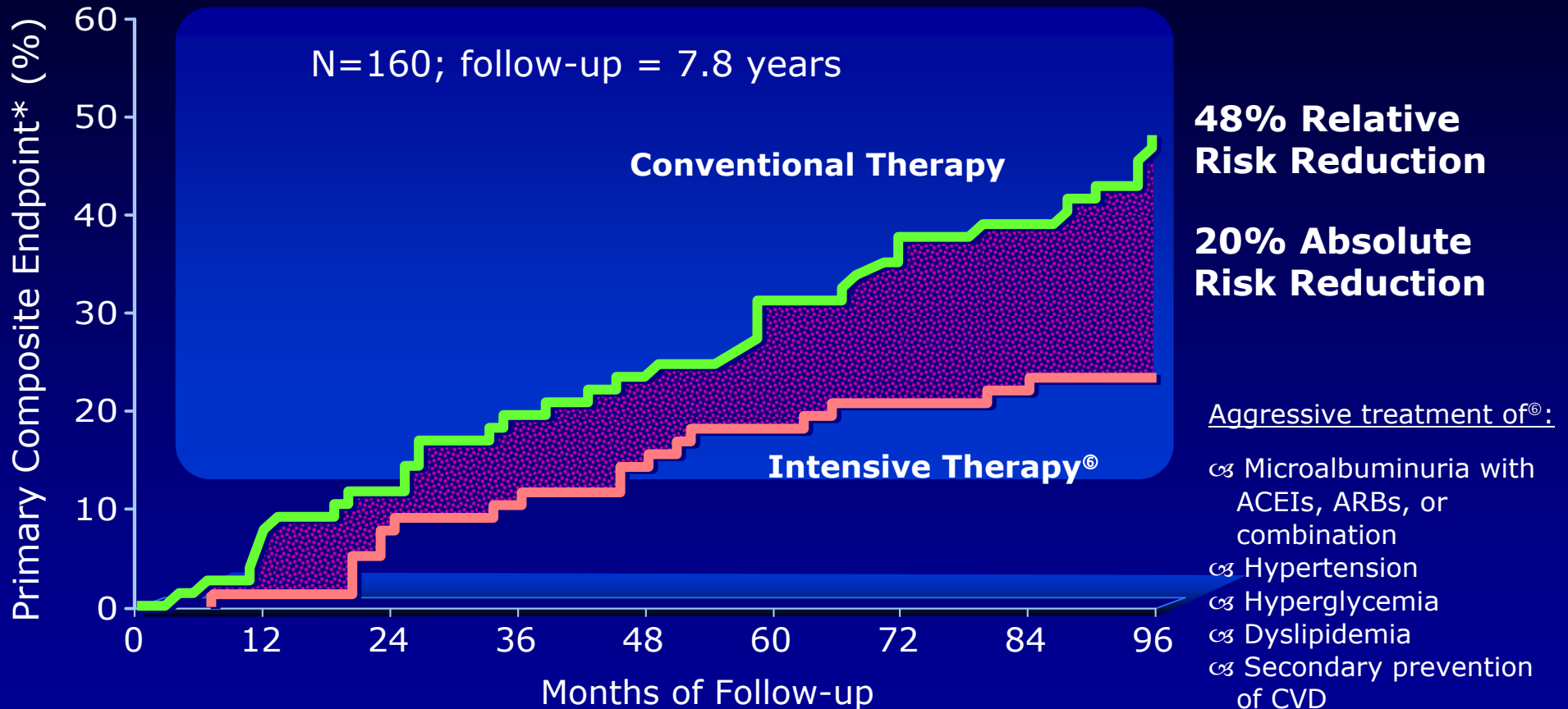
- Time to first occurrence of acute CHD events, coronary revascularization, or stroke

37% ελάττωση πρωτογενούς τελικού σημείου



Placebo	1410	1351	1306	1022	651	305
Ατορβαστατίνη	1428	1392	1361	1074	694	328

Intensive Multiple Risk Factor Management in Patients with Type 2 Diabetes: STENO-2



Primary composite endpoint: conventional therapy (44%) and intensive therapy (24%).

*Death from CV causes, nonfatal MI, CABG, PCI, nonfatal stroke, amputation, or surgery for peripheral atherosclerotic artery disease. [®]Behavior modification and pharmacologic therapy.

Gaede P et al. N Eng J Med 2003;348:383-393.